

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 5 月 23 日 (23.05.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/40485 A1(51) 国際特許分類: C07D 487/04, A61K 31/519, 31/53,  
A61P 3/10, 3/06, 9/00, 27/02, 13/12, 9/10, 3/04市西波川二丁目3番1号 石原産業株式会社 中央研究  
所内 Shiga (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/10061

(74) 代理人: 泉名謙治, 外 (SENMYO, Kenji et al.); 〒  
101-0042 東京都千代田区神田東松下町38番地 鳥本  
鋼業ビル Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 11 月 16 日 (16.11.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,  
PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2000-351764  
2000 年 11 月 17 日 (17.11.2000) JP(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特  
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 石原  
産業株式会社 (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD.)  
[JP/JP]; 〒550-0002 大阪府大阪市西区江戸堀一丁目3  
番15号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

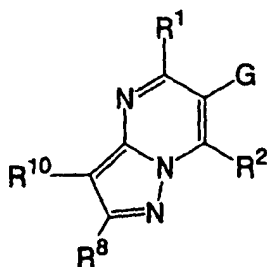
添付公開書類:

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 加藤文法 (KATO,  
Fuminori) [JP/JP]. 木村博彦 (KIMURA, Hirohiko)  
[JP/JP]. 尾松正人 (OMATSU, Masato) [JP/JP]. 山元  
一浩 (YAMAMOTO, Kazuhiro) [JP/JP]. 宮本隆司  
(MIYAMOTO, Ryuji) [JP/JP]; 〒525-0025 滋賀県草津

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。(54) Title: PREVENTIVE OR THERAPEUTIC MEDICINES FOR DIABETES CONTAINING FUSED-HETEROCYCLE COM-  
POUNDS OR THEIR SALTS

(54) 発明の名称: 縮合複素環化合物またはその塩を含有する糖尿病の予防または治療薬



(I')

(57) Abstract: Preventive or therapeutic medicines for diabetes, containing  
fused-heterocycle compounds of the general formula (I') or salts thereof as  
the active ingredient: (I') wherein G is CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CHO, SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,  
or CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; R<sup>1</sup> is halogeno, -O-R<sup>5</sup>, or -S-R<sup>5</sup>; R<sup>2</sup> is halogeno, -O-R<sup>5</sup>  
(wherein R<sup>5</sup> is as defined above), or optionally substituted amino; and R<sup>8</sup>  
and R<sup>10</sup> are each independently hydrogen, halogeno, or alkyl.

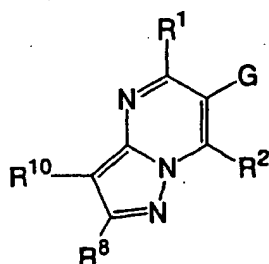
WO 02/40485 A1

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、式 (I') :



[式中、Gは、CN、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、CHO、SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>またはCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>であり；R<sup>1</sup>はハロゲン原子、-O-R<sup>5</sup>基または-S-R<sup>5</sup>基であり；R<sup>2</sup>はハロゲン原子、-O-R<sup>5</sup>基（式中、R<sup>5</sup>は前述の通りである）または置換されてもよいアミノ基であり；R<sup>8</sup>およびR<sup>10</sup>は、それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基である]で表される縮合複素環化合物またはその塩を有効成分として含有する糖尿病の予防または治療薬を提供する。

## 明細書

縮合複素環化合物またはその塩を含有する糖尿病の予防または治療薬

## 技術分野

本発明は、特定の縮合複素環化合物またはその塩を有効成分として含有する糖尿病の予防または治療薬に関する。また、後記縮合複素環化合物またはその塩の一部は新規物質である。本発明の糖尿病の予防または治療薬は、糖取り込み促進作用及び血糖降下作用を有し、糖尿病；耐糖能異常；糖尿病に伴う高脂血症、血管障害、網膜症、腎症、ノイロパチー、高血圧等種々の合併症；ならびに肥満症等の予防または治療薬として有用である。

## 背景技術

一般に血糖降下作用を有する糖尿病治療薬として、主にインスリン製剤と経口血糖降下剤が利用されている。経口血糖降下剤には、スルホニルウレア剤を代表とするインスリン分泌促進剤、ピクアナイド剤を代表とする肝糖新生阻害剤、チアゾリジン誘導体を代表とするインスリン抵抗性改善剤等がある。しかしながら、これらの治療剤が有効に作用しない患者も多く、また、これらの治療剤だけでは血糖をコントロールすることは容易でなく、種々の糖尿病性合併症を招いているのが現状である。生体内の末梢組織の中で筋肉は、血糖上昇時の糖処理を担う最も重要な組織であり、その筋肉細胞の糖取り込み能の低下は、糖尿病患者に高血糖状態をもたらす大きな原因の一つと考えられている。インスリンに依存することなく筋肉組織での糖取り込み能を直接促進することを主作用とする糖尿病治療薬は新しいタイプの血糖降下剤であり、特開平6-345647および特開平8-12579に記載のものが提案されているが、実用化には至っていない。両公報には、供試化合物を筋肉細胞に処理するのに24時間も要することが記載されており、1時間程度処理した場合の効果発現については記載されていない。本発明者らは、両公報に記載のものと全く構造が異なる後記式（I）で表される化合物を筋肉細胞へ短

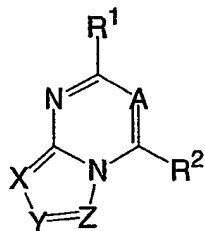
時間処理することにより、糖取り込み促進作用が発現されることを見出した。また、後記式（I）の化合物が、糖尿病病態モデルであるKK-Ayマウス等に対して、化合物投与後数時間で血糖降下作用や耐糖能異常の改善効果を示すことを確認した。

後記式（I）の化合物と化学構造が類似の化合物としては、WO 97/35550、WO 99/60858およびWO 00/44754に記載の化合物が挙げられる。しかしながら、これら公報には、筋肉細胞への糖取り込み促進剤としての作用は記載されていない。

#### 発明の開示

本発明者らは、特定の縮合複素環化合物またはその塩を筋肉細胞へ短時間処理したとき、糖取り込み促進作用を発現することを見出し、本発明を提案するに至った。

本願発明者等は、より優れた糖尿病治療薬を見出すべく種々検討した結果、本発明を完成した。すなわち本発明は、式（I）；



[式中、Aは窒素原子またはC-G {GはCN、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>（R<sup>3</sup>は、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である）、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である）、CHO、SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>（R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基、アルコキシ基、置換されてもよいアルキ

ル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基であるかまたは $R^a$ および $R^b$ が一緒になって環を形成する) または $CONR^aR^b$  ( $R^a$ および $R^b$ は前述の通りである) } であり;

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、 $-B^1-R^5$ 基 ( $B^1$ はCO、COO、O、OCO、OSO<sub>2</sub>、S、SOまたはSO<sub>2</sub>であり、 $R^5$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である)、置換されてもよいアミノ基または $-N=CR^6R^7$  ( $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立に、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である) であり;

YおよびZはそれぞれ独立に、窒素原子または $C-R^8$  ( $R^8$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、 $-B^2-R^9$ 基 ( $B^2$ はCO、COO、O、OCO、OSO<sub>2</sub>、S、SOまたはSO<sub>2</sub>であり、 $R^9$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である)、置換されてもよいアミノ基、シアノ基またはニトロ基である) であり、YおよびZが同時に $C-R^8$ をとるとき2つの

$R^8$ は同一でも異なってもよく；

Xは窒素原子または $C-R^{10}$  ( $R^{10}$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、 $-B^2-R^9$ 基 ( $B^2$ および $R^9$ は前述の通りである)、置換されてもよいアミノ基、シアノ基またはニトロ基である) であり；

さらにYが $C-R^8$ であり、Xが $C-R^{10}$ またはZが $C-R^8$ である場合、 $R^8$ および $R^{10}$ あるいは2つの $R^8$ が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい]で表される縮合複素環化合物またはその塩を有効成分として含有する糖尿病の予防または治療薬に関する。

前記式 (I) の縮合複素環化合物の塩は、薬学的に許容される塩であればよく、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩などの鉱酸塩；p-トルエンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩；カリウム塩、ナトリウム塩などのようなアルカリ金属塩；カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；トリエタノールアミン塩、トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン塩のような有機アミン塩などが挙げられる。また、これらの塩の中で結晶水をもつものもある。

式 (I) 中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^a$ および $R^b$ で表される置換されてもよいアルキル基のアルキル部分としては、一般に炭素数1~18のもの、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ノナデシル基などが挙げられ、それらは直鎖または枝分かれ脂肪鎖の構造異性のものも含む。

式 (I) 中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^a$ および $R^b$ で表される置換されてもよいアルケニル基のアルケニル部分、また置換されてもよいアルキニル基のアルキニル部分としては、一般に炭素数2~18のものが挙げられ、それらは直鎖または枝分かれ脂肪鎖の構造異性のものも含む。

式 (I) 中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^a$ および $R^b$ で表される置換されてもよいシクロアルキル基のシクロアルキル部分、また

置換されてもよいシクロアルケニル基のシクロアルケニル部分としては、一般に炭素数3～10のものが挙げられ、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基などの単環式基の他、縮合型多環式基、架橋型多環式基なども挙げられる。

式(I)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^a$ および $R^b$ で表される置換されてもよいアリール基のアリール部分としては、フェニル基の他、ナフチル基のような縮合型多環式基が挙げられる。

式(I)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^a$ および $R^b$ で表される置換されてもよい複素環基の複素環部分としては、ピロリル基、ピロリニル基、ピロリジニル基、フラニル基、ジヒドロフラニル基、テトラヒドロフラニル基、チエニル基、ジヒドロチエニル基、テトラヒドロチエニル基、ピラゾリル基、ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、イソオキサゾリル基、イソオキサゾリニル基、イソオキサゾリジニル基、チアゾリル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、イソチアゾリル基、イソチアゾリニル基、イソチアゾリジニル基、オキサジアゾリル基、オキサジアゾリニル基、オキサジアゾリジニル基、チアジアゾリル基、チアジアゾリニル基、チアジアゾリジニル基、トリアゾリル基、トリアゾリニル基、トリアゾリジニル基、テトラゾリル基、テトラゾリニル基、テトラゾリジニル基、ジオキソリル基、ジオキソラニル基、ジチオリル基、ジチオラニル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、テトラヒドロピリジル基、ピペリジニル基、ピリミジル基、ジヒドロピリミジル基、テトラヒドロピリミジル基、ヘキサヒドロピリミジル基、ピリダジニル基、ジヒドロピリダジニル基、テトラヒドロピリダジニル基、ヘキサヒドロピリダジニル基、ピラジニル基、ジヒドロピラジニル基、テトラヒドロピラジニル基、ピペラジニル基、ピラニル基、ジヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキシニル基、ジオキセニル基、ジオキサニル基、ジチアニル基、モルホリニル基などの単環式複素環基；チエノチエニル基、ジヒドロシクロペンタチエニル基、インドリル基、テトラヒドロインドリル基、イソインドリル基、テトラヒ

ドロイソインドリル基、ベンゾチエニル基、テトラヒドロベンゾチエニル基、ベンゾフラニル基、テトラヒドロベンゾフラニル基、ベンゾオキサゾリル基、テトラヒドロベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、テトラヒドロベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、テトラヒドロベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、テトラヒドロベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、テトラヒドロベンゾイミダゾリル基、ベンゾジオキサリル基、ベンゾジチオリル基、ベンゾジオキサニル基、ベンゾジチアニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、プリニル基などのような縮合型多環式複素環基；キヌクリジニル基などのような架橋型多環式複素環基などが挙げられる。

式(I)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^a$ および $R^b$ で表される置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基および置換されてもよいアルキニル基の二次置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、置換可アルコキシ基、置換可アルキルチオ基、置換可アルケニルオキシ基、置換可アルケニルチオ基、置換可アルキニルオキシ基、置換可アルキニルチオ基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可シクロアルコキシ基、置換可シクロアルキルチオ基、置換可シクロアルケニルオキシ基、置換可シクロアルケニルチオ基、置換可アルコキシカルボニル基、置換可アルキルカルボニル基、置換可アルキルカルボニルオキシ基、置換可アルケニルオキシカルボニル基、置換可アルケニルカルボニル基、置換可アルケニルカルボニルオキシ基、置換可アルキニルオキシカルボニル基、置換可アルキニルカルボニル基、置換可アルキニルカルボニルオキシ基、置換可シクロアルコキシカルボニル基、置換可シクロアルキルカルボニル基、置換可シクロアルキルカルボニルオキシ基、置換可シクロアルケニルオキシカルボニル基、置換可シクロアルケニルカルボニル基、置換可シクロアルケニルカルボニルオキシ基、置換可アリール基、置換可アリールオキシ基、置換可アリールチオ基、置換可アリールオキシカルボニル基、置換可アリールカルボニル基、置換可アリールカルボニルオキシ基、置換可複素環基、置換可複素環オキシ基、置換可複素環チオ基、置換可複素



環オキシカルボニル基、置換可複素環カルボニル基、置換可複素環カルボニルオキシ基、置換可アミノ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、置換可アミノカルボニル基、置換可アルキルスルホニル基、置換可アルケニルスルホニル基、置換可アルキニルスルホニル基、置換可シクロアルキルスルホニル基、置換可シクロアルケニルスルホニル基、置換可アリールスルホニル基、置換可複素環スルホニル基、置換可アミノスルホニル基などが挙げられ、それら置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、置換基の数が2個以上の場合には、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。

式(I)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^a$ および $R^b$ で表される置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基および置換されてもよい複素環基の二次置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可アルコキシ基、置換可アルキルチオ基、置換可アルケニルオキシ基、置換可アルケニルチオ基、置換可アルキニルオキシ基、置換可アルキニルチオ基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可シクロアルコキシ基、置換可シクロアルキルチオ基、置換可シクロアルケニルオキシ基、置換可シクロアルケニルチオ基、置換可アルコキシカルボニル基、置換可アルキルカルボニル基、置換可アルキルカルボニルオキシ基、置換可アルケニルオキシカルボニル基、置換可アルケニルカルボニル基、置換可アルケニルカルボニルオキシ基、置換可アルキニルオキシカルボニル基、置換可アルキニルカルボニル基、置換可アルキニルカルボニルオキシ基、置換可シクロアルコキシカルボニル基、置換可シクロアルキルカルボニル基、置換可シクロアルキルカルボニルオキシ基、置換可シクロアルケニルオキシカルボニル基、置換可シクロアルケニルカルボニル基、置換可シクロアルケニルカルボニルオキシ基、置換可アリール基、置換可アリールオキシ基、置換可アリールチオ基、置換可アリールオキシカルボニル基、置換可アリールカルボニル基、置換可アリールカルボニルオキシ基、置換可複素環基、置換可複素環オキシ基、置換可複素環チオ基、置換可複素環オキシカルボニル基、置換可複素環カルボニル基、置

置換可複素環カルボニルオキシ基、置換可アミノ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、置換可アミノカルボニル基、置換可アルキルスルホニル基、置換可アルケニルスルホニル基、置換可アルキニルスルホニル基、置換可シクロアルキルスルホニル基、置換可シクロアルケニルスルホニル基、置換可アリールスルホニル基、置換可複素環スルホニル基、置換可アミノスルホニル基などが挙げられ、それら置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、置換基の数が2個以上の場合には、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。

式(I)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^8$ および $R^{10}$ で表される置換されてもよいアミノ基の二次置換基としては、水酸基、置換可アルキル基、置換可アルケニル基、置換可アルキニル基、置換可アルコキシ基、置換可アルケニルオキシ基、置換可アルキニルオキシ基、置換可シクロアルキル基、置換可シクロアルケニル基、置換可シクロアルコキシ基、置換可シクロアルケニルオキシ基、置換可アルコキシカルボニル基、置換可アルキルカルボニル基、置換可アルケニルオキシカルボニル基、置換可アルケニルカルボニル基、置換可アルキニルオキシカルボニル基、置換可アルキニルカルボニル基、置換可シクロアルコキシカルボニル基、置換可シクロアルキルカルボニル基、置換可シクロアルケニルオキシカルボニル基、置換可シクロアルケニルカルボニル基、置換可アリール基、置換可アリールオキシ基、置換可アリールオキシカルボニル基、置換可アリールカルボニル基、置換可複素環基、置換可複素環オキシ基、置換可複素環オキシカルボニル基、置換可複素環カルボニル基、置換可アミノカルボニル基、置換可アルキルスルホニル基、置換可アルケニルスルホニル基、置換可アルキニルスルホニル基、置換可シクロアルキルスルホニル基、置換可シクロアルケニルスルホニル基、置換可アリールスルホニル基、置換可複素環スルホニル基、置換可アミノスルホニル基などが挙げられ、それら二次置換基の数は1個であっても2個であってもよく、2個の場合、それらは同一であっても異なってもよい。また、2個の二次置換基が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい。

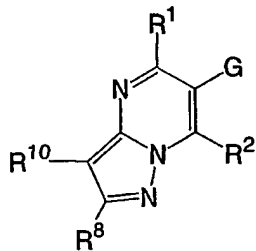
上記二次置換基のうち、置換可である各基の三次置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アミノ基、

アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、複素環基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、シクロアルキルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アリールオキシ基、複素環オキシ基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アルキニルチオ基、シクロアルキルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アリールチオ基、複素環チオ基、アルキルスルホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルケニルスルホニル基、アリールスルホニル基、複素環スルホニル基、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルケニルカルボニル基、アリールカルボニル基、複素環カルボニル基、アルキルオキシカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、シクロアルケニルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、複素環オキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アルケニルアミノカルボニル基、アルキニルアミノカルボニル基、シクロアルキルアミノカルボニル基、シクロアルケニルアミノカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、複素環アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルケニルアミノスルホニル基、アルキニルアミノスルホニル基、シクロアルキルアミノスルホニル基、シクロアルケニルアミノスルホニル基、アリールアミノスルホニル基、複素環アミノスルホニル基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルケニルアミノ基、アルキニルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、シクロアルケニルアミノ基、アリールアミノ基、複素環アミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルケニルカルボニルアミノ基、アルキニルカルボニルアミノ基、シクロアルキルカルボニルアミノ基、シクロアルケニルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、複素環カルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルケニルスルホニルアミノ基、アルキニルスルホニルアミノ基、シクロアルキルスルホニルアミノ基、シクロアルケニルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、複素環スルホニ

ルアミノ基などが挙げられ、それら三次置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、2個以上の場合、それら置換基は同一であっても異なってもよい。さらに、二次置換基が2個の三次置換基により置換されたアミノ基である場合、その三次置換基が一緒になってヘテロ原子を含むか含まずして環を形成してもよい。

また、これら三次置換基のアルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分、シクロアルキル部分、シクロアルケニル部分、アリール部分、複素環部分は、さらにハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、アミノ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、アルキルチオ基、ハロアルキルチオ基、アルコキシカルボニル基、アミノカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、ジアルキルアミノカルボニル基、アミノスルホニル基、アルキルアミノスルホニル基、ジアルキルアミノスルホニル基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、シクロアルキル基、アリール基、複素環基などの四次置換基で置換されていてもよく、それら置換基の数は1個であっても2個以上であってもよく、置換基の数が2個以上の場合には、それらの置換基は同一であっても異なってもよい。

前記式 (I) の縮合複素環化合物またはその塩の中でも、式 (I') :



[式中、GはCN、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である)、CHO、SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> (R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基、アルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよ

いアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基であるかまたは $R^a$ および $R^b$ が一緒になって環を形成する) または $CONR^aR^b$  ( $R^a$ および $R^b$ は前述の通りである) であり;

$R^1$ はハロゲン原子、 $-O-R^5$ 基 ( $R^5$ は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である) または $-S-R^5$ 基 ( $R^5$ は前述の通りである) であり;

$R^2$ はハロゲン原子、 $-O-R^5$ 基 ( $R^5$ は前述の通りである) または置換されてもよいアミノ基であり;

$R^8$ および $R^{10}$ は、それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子またはアルキル基である] で表される縮合複素環化合物またはその塩は、新規化合物である。

#### 発明を実施するための最良の形態

次に、本発明の望ましい実施形態のいくつかを記載するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

前記式 (I) の化合物ならびにそれに包含される式 (I') の化合物は、糖尿病の予防または治療薬の有効成分として有用な化合物であり、例えば以下に列記したような薬剤として有用である。

- (1) 筋肉細胞への糖取り込み促進剤。
- (2) 血糖降下剤。
- (3) 耐糖能異常に対する予防または治療薬。
- (4) 糖尿病に伴う合併症の予防または治療薬。
- (5) 高脂血症、血管障害、網膜症、腎症、ノイロパチーおよび高血圧から成る群から選ばれる少なくとも一つの糖尿病に伴う合併症の予防または治療薬。
- (6) 肥満症の予防または治療薬。

前記式 (I) の化合物の中でも、下記の化合物が糖尿病の予防または治療薬の

有効成分として優れている。

(1) AがC-G {GがCN、NO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> (R<sup>4</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である)、CHO、SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> (R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基、アルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基であるかまたはR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が一緒になって環を形成する) またはCONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> (R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は前述の通りである)} であり；

YおよびZはそれぞれ独立に、窒素原子またはC-R<sup>8</sup> {R<sup>8</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、-B<sup>2</sup>-R<sup>9</sup>基 (B<sup>2</sup>はCO、COO、O、OCO、OSO<sub>2</sub>、S、SOまたはSO<sub>2</sub>であり、R<sup>9</sup>は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である)、置換されてもよいアミノ基、シアノ基またはニトロ基である} であり、YおよびZが同時にC-R<sup>8</sup>をとるとき2つのR<sup>8</sup>は同一でも異なってもよく；

Xは窒素原子またはC-R<sup>10</sup> {R<sup>10</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアミノ基、シアノ基またはニトロ基である} である化合物。

(2) R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>がそれぞれ独立に、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキ

ル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、 $-B^{1'}-R^5$ 基 ( $B^{1'}$  はOまたはSであり、 $R^5$  は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である)、置換されてもよいアミノ基または $-N=C(R^6)R^7$  ( $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ独立に、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である) であり;

Y および Z がそれぞれ独立に、窒素原子または  $C-R^8$  ( $R^8$  は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、 $-B^{2'}-R^9$  基 ( $B^{2'}$  はCO、COO、O、OCO、Sであり、 $R^9$  は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である)、置換されてもよいアミノ基、シアノ基またはニトロ基である} である化合物。

前記式 (I) の化合物の中でも、前記式 (I') の化合物が糖尿病の予防または治療薬の有効成分としてより優れている。なお、式 (I') の化合物を含有する医薬組成物は、従来、知られていなかった。式 (I') の化合物の中でも、さらに望ましい化合物を以下に列挙する。

(i)  $R^2$  が置換されてもよいアミノ基である式 (I') の化合物。

(ii)  $R^2$  が置換されてもよいアミノ基であり、 $R^8$  および  $R^{10}$  が水素原子である式 (I') の化合物。

(iii)  $R^2$  で表される置換されてもよいアミノ基が、 $-NR^c R^d$  基 {式中、 $R^c$  および  $R^d$  はそれぞれ独立に水素原子、 $-O-R^5$  基 (式中、 $R^5$  は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である)、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基であるか、あるいは  $R^c$  と  $R^d$  が一緒になって環を形成する} である (ii) の化合物。

(iv) G が  $CN$ 、 $CO_2 R^4$  ( $R^4$  は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である)、 $CHO$ 、 $SO_2 NR^a R^b$  ( $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基、アルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、または置換されてもよい複素環基であるかまたは  $R^a$  および  $R^b$  が一緒になって環を形成する) または  $CONR^{a'} R^{b'}$  ( $R^{a'}$  および  $R^{b'}$  はそれぞれ独立に、水酸基、アルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基であるかまたは  $R^{a'}$  および  $R^{b'}$  が一緒になって環を形成する) である式 (I') の化合物。

(v) G が  $CN$ 、 $NO_2$ 、 $CO_2 R^4$  ( $R^4$  は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である)、 $CHO$ 、 $C-S$



$O_2NR^aR^b$  ( $R^a$  および  $R^b$  はそれぞれ独立に、水素原子、水酸基、アルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、または置換されてもよい複素環基であるかまたは  $R^a$  および  $R^b$  が一緒になって環を形成する) または  $CONR^a'R^b'$  ( $R^a'$  および  $R^b'$  はそれぞれ独立に、水酸基、アルコキシ基、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基であるかまたは  $R^a'$  および  $R^b'$  が一緒になって環を形成する) であり;

$R^1$  が  $-O-R^5$  基 ( $R^5$  は、水素原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である) または  $-S-R^5$  基 ( $R^5$  は、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である) である式 (I') の化合物。

上記 (iii) の  $-NR^cR^d$  基中、 $R^c$  および  $R^d$  で表される各置換基中の置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基の定義は、式 (I) の化合物中の各置換基で定義したものと同様である。また、 $-NR^cR^d$  基の中では、置換可アルキルアミノ基、置換可ジアルキルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、置換可アルキニルアミノ基、シクロアルキルアミノ基、置換可アリールアミノ基が望ましく、置換可アルキルアミノ基または置換可アリールアミノ基がさらに望ましい。置換可アルキルアミノ基としては、ベンジルアミノ基、4-ニトロベンジルアミノ基、4-ピリジルメチルアミノ基、3-ピリジルメ

チルアミノ基、2-ピリジルメチルアミノ基、ジオキサニルメチルアミノ基、ピラニルメチルアミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基などが挙げられる。置換可アリールアミノ基としては、フェニルアミノ基、4-シアノフェニルアミノ基、3-シアノフェニルアミノ基、4-クロロフェニルアミノ基、2-クロロフェニルアミノ基、4-メチルフェニルアミノ基、3-メチルフェニルアミノ基、2-メチルフェニルアミノ基、4-ニトロフェニルアミノ基、3-ニトロフェニルアミノ基などが挙げられる。

本発明の糖尿病の予防または治療薬は通常、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。この医薬製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、錠剤、丸剤、散剤、粉剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、液剤、懸濁剤、乳剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、スプレー、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、経皮剤（パッチ剤、マトリクス剤、テープ）等が一例として挙げられる。

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等が例示できる。更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコー

ティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナランカンテン等の崩壊剤等が例示できる。

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

注射剤として調製される場合には、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これら液剤、乳剤及び懸濁剤の形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有せしめてもよい。

本発明の糖尿病治療剤中に含有されるべき前記式（I）の化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは5～50重量%とするのが望ましい態様である。

本発明の糖尿病の予防または治療薬の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で経口的または非経口的に投与される。例えば経口的に投与される場合には、錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤等が望ましい態様として挙げられる。非経口的には、局所投与剤、注射剤、経皮剤、経鼻剤、経肺剤、坐剤等の形で投与することができる。注射剤の場合には単独あるいはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更には必要に応じて単独で筋肉内、皮内、

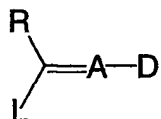
皮下もしくは腹腔内投与されるのが望ましい態様である。また、坐剤の場合には直腸内投与されるのが望ましい態様である。

本発明の糖尿病の予防または治療薬の投与量は用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である前記式（I）の化合物の量は1日当たり体重1kg当たり約0.05～50mgとするのがよく、1回または数回に分けて投与することができる。また、投与単位形態中に有効成分を1～1000mg含有せしめるのが望ましい態様である。

前記式（I）の化合物またはその塩は、公知の類似化合物の製造方法またはそれらに準じた方法によって製造できるが、望ましい実施態様として下記〔1〕～〔5〕の製法を例示する。

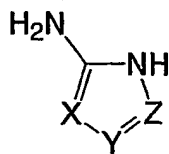
#### 〔1〕製法1

式（II）：



[式中、Rは式（I）中のR<sup>1</sup>またはR<sup>2</sup>であり、Aは前述の通りであり、Dはシアノ基、アルコキシカルボニル基であり、Lは脱離基である]で表される化合物と、

式（III）：



[式中、X、YおよびZは前述の通りである]で表される化合物とを反応させることにより、前記式（I）の化合物を製造する方法。なお、式（II）中、Lで表される脱離基としては、種々のものが挙げられるが、ハロゲン原子、-OR<sup>5</sup>基、-SR<sup>5</sup>基またはジアルキルアミノ基が望ましい（R<sup>5</sup>は前述の通りである）。

製法1の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン，ヘキサン，ヘプタン，石油エーテル，リグロイン，石油ベンジンなどの脂肪族

炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホランなどのスルホン類；ヘキサメチルホスホルアミドなどのリン酸アミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類およびこれらの混合溶媒を挙げることができる。

製法1において、塩基の存在下で反応を行うのが望ましい場合もある。具体的に使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ピペリジン、N-メチルモルホリン、1，8-ジアザビシクロ〔5，4，0〕-7-ウンデセン、N，N-ジメチルアニリンなどの有機塩基；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属の水素化物；n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミドなどを挙げることができる。

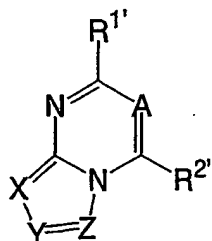
製法1の反応は、一般に0～150℃の反応温度で行われ、望ましくは10～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、一般に0.1～48時間である。

製法1において、前記式(II)の化合物1モルに対して式(III)の化合物は、0.8～2当量望ましくは1～1.5当量の割合で使用することができる。

製法1における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。また、これら反応諸条件の中には、通常範囲の反応条件と望ましい範囲の反応条件を有するものがあるが、これらも適宜相互に選択し、組み合わせることができる。

## 〔2〕製法2

式(I-1)：



[式中、 $R^{1'}$  または  $R^{2'}$  のどちらか一方がアミノ基、OH または SH であり；もう一方が水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、 $-B^1-R^5$  基 ( $B^1$  および  $R^5$  は前述の通りである)、置換されてもよいアミノ基または  $-N=CR^6R^7$  ( $R^6$  および  $R^7$  は前述の通りである) であり、；A、X、Y および Z は前述の通りである] で表される化合物と、式 (IV) :  $R'-L'$  [式中、 $R'$  は、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基または  $-B^{1''}-R^{5'}$  基 ( $B^{1''}$  は CO または  $SO_2$  であり、 $R^{5'}$  は、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である) であり； $L'$  は脱離基である] で表される化合物とを反応させることにより、前記式 (I) の化合物を製造する方法。なお、式 (IV) 中、 $L'$  で表される脱離基としては種々のものが挙げられるが、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、またはパラトルエンスルホニルオキシ基が望ましい。

製法 2 の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど

の酸アミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホランなどのスルホン類；ヘキサメチルホスホルアミドなどのリン酸アミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類およびこれらの混合溶媒を挙げることができる。

製法2において、反応を効率的に行うためには、塩基の存在下で反応を行うのが望ましい。具体的に使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕-7-ウンデセン、N, N-ジメチルアニリンなどの有機塩基；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属の水素化物；n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミドなどを挙げることができる。

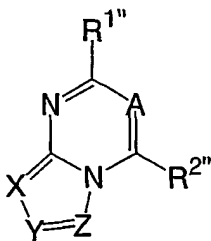
製法2の反応は、一般に-70～200℃の反応温度で行われ、望ましくは-10～150℃の反応温度で行われる。反応時間は、一般に0.1～48時間である。

製法2において、前記式(I-1)の化合物1モルに対して式(IV)の化合物は、0.8～2当量望ましくは1～1.5当量の割合で使用することができる。

製法2における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。また、これら反応諸条件の中には、通常範囲の反応条件と望ましい範囲の反応条件を有するものがあるが、これらも適宜相互に選択し、組み合わせることができる。

### [3] 製法3

式(I-2)：



〔式中、R<sup>1''</sup> または R<sup>2''</sup> のどちらか一方がOHであり、もう一方が、水素原子

、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、 $-B^1-R^5$ 基 ( $B^1$ および $R^5$ は前述の通りである)、置換されてもよいアミノ基または $-N=CR^6R^7$  ( $R^6$ および $R^7$ は前述の通りである)であり; A、X、YおよびZは前述の通りである]で表される化合物とハロゲン化剤とを反応させることにより、前記式(I)の化合物を製造する方法。

製法3の反応で使用するハロゲン化剤としては、例えば五塩化リン、オキシ塩化リン、三塩化リン、塩化チオニル、オキサリルクロライド、二塩化フェニルホスホン酸を挙げることができ、その使用量は、前記式(I-2)の化合物1モルに対して1~10当量、望ましくは1~5当量である。

製法3の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類; ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類; ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類; クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類およびこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応は、水の存在しない系内で行うのが望ましい。

製法3において、反応を効率的に行うためには、塩基の存在下で反応を行うのが望ましい。具体的に使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン、N, N-ジメチルアニリンなどの有機塩基を挙げることができる。

製法2の反応は、一般に $-30 \sim 200^\circ\text{C}$ の反応温度で行われ、望ましくは $0 \sim 150^\circ\text{C}$ の反応温度で行われる。反応時間は、一般に0.1~48時間である。

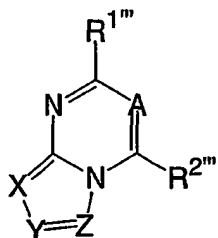
製法3における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。また、これら反応諸条件の中には、通常範囲の反応条件と望ましい範囲の反応条件を



有するものがあるが、これらも適宜相互に選択し、組み合わせることができる。

#### 〔4〕 製法4

式 (I-3) :



[式中、 $R^{1''}$  または  $R^{2''}$  のどちらか一方がハロゲン原子、 $-B^{1''}-R^{5''}$  基 ( $B^{1''}$  は O、 $OSO_2$ 、S、または  $SO_2$  であり、 $R^{5''}$  は、置換されてもよいアルキル基または置換されてもよいアリール基である) またはジアルキルアミノ基であり、もう一方が水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、 $-B^1-R^5$  基 ( $B^1$  および  $R^5$  は前述の通りである)、置換されてもよいアミノ基または  $-N=CR^6R^7$  ( $R^6$  および  $R^7$  は前述の通りである) であり; A、X、Y および Z は前述の通りである] で表される化合物と、式 (V) :  $R''-B'''$  [式中、 $R''$  は、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基であり、 $B'''$  は、アミノ基、OH、SH である] で表される化合物とを反応させることにより、前記式 (I) の化合物を製造する方法。

製法4の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類; ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類; ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類; アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類; ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど

の酸アミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；スルホランなどのスルホン類；ヘキサメチルホスホルアミドなどのリン酸アミド類；クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類およびこれらの混合溶媒を挙げることができる。

製法4において、反応を効率的に行うためには、塩基の存在下で反応を行うのが望ましい。具体的に使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ〔5, 4, 0〕-7-ウンデセン、N, N-ジメチルアニリンなどの有機塩基；リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属の水素化物；n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミドなどを挙げることができる。

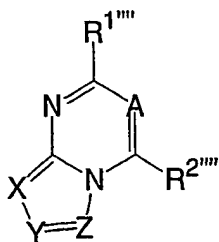
製法4の反応は、一般に-70～150℃の反応温度で行われ、望ましくは-10～100℃の反応温度で行われる。反応時間は、一般に0.1～48時間である。

製法4において、前記式(I-3)の化合物1モルに対して式(V)の化合物は、0.8～2当量望ましくは1～1.5当量の割合で使用することができる。

製法3における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。また、これら反応諸条件の中には、通常範囲の反応条件と望ましい範囲の反応条件を有するものがあるが、これらも適宜相互に選択し、組み合わせることができる。

#### 〔5〕製法5

式(I-4)：



〔式中、R<sup>1'''</sup> または R<sup>2'''</sup> のどちらか一方がアミノ基であり、もう一方が

水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよい複素環基、 $-B^1-R^5$ 基 ( $B^1$ および $R^5$ は前述の通りである)、置換されてもよいアミノ基または $-N=CR^6R^7$  ( $R^6$ および $R^7$ は前述の通りである) であり; A、X、YおよびZは前述の通りである]で表される化合物と、式 (VI) :  $R^6R^7C=O$  [式中、 $R^6$ および $R^7$ は前述の通りである]で表される化合物とを反応させることにより、前記式 (I) の化合物を製造する方法。

製法5の反応は、適当な溶媒の存在下で行うことができる。具体的に使用される溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類; ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類; ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル、リグロイン、石油ベンジンなどの脂肪族炭化水素類; ジエチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類; アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類; ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの酸アミド類; ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類; スルホランなどのスルホン類; ヘキサメチルホスホルアミドなどのリン酸アミド類; クロロホルム、ジクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類およびこれらの混合溶媒を挙げることができる。

製法5において、反応を効率的に行うためには、塩基の存在下で反応を行うのが望ましい。具体的に使用される塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン、N, N-ジメチルアニリンなどの有機塩基; 炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩; 炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩などを挙げることができる。

製法5において、反応を効率的に行うためには、モレキュラーシブスなどの脱水剤の存在下で反応を行うのが望ましい。また、適当な溶媒を使用し、共沸によ

り生成した水分を反応系外に除くこともできる。

製法5の反応は、一般に $-30 \sim 150^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われ、望ましくは $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の反応温度で行われる。反応時間は、一般に $0.1 \sim 48$ 時間である。

製法5において、前記式(I-3)の化合物1モルに対して式(VI)の化合物は、 $0.8 \sim 2$ 当量望ましくは $1 \sim 1.5$ 当量の割合で使うことができる。

製法5における反応諸条件は各々適宜相互に組み合わせることができる。また、これら反応諸条件の中には、通常範囲の反応条件と望ましい範囲の反応条件を有するものがあるが、これらも適宜相互に選択し、組み合わせることができる。

前記式(I)の化合物またはその塩は、前記〔1〕～〔5〕に記載の製法またはその組み合わせにより製造することができる。

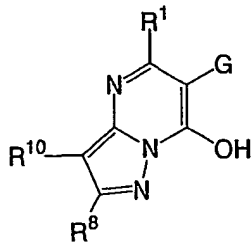
前記式(I)の化合物は、通常の方法により塩を形成することができる。また、前記式(I)の化合物は、分子内塩を形成する場合もある。

前記式(I)の化合物またはその塩のうち、分子構造中にカルボキシル基を有する化合物またはその塩は、対応するエステル体を酸またはアルカリ条件下に加水分解することにより製造することができる。

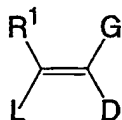
前記式(I)の化合物またはその塩のうち、式(I')の化合物またはその塩は、前記製法1～5に準じ、下記〔A〕～〔G〕に記載の製法またはこれら製法の組み合わせにより製造できる。

#### 〔A〕

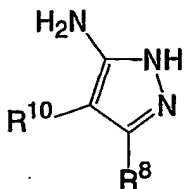
前記式(I')の化合物またはその塩のうち、式(I'-1)：



[式中、 $R^1$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$  および  $G$  は前記式(I') 中で定義された通りである] で表される化合物またはその塩は、式(VII)：



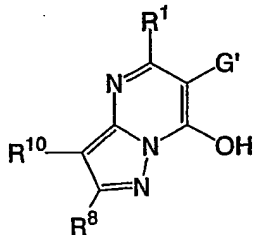
[式中、 $R^1$  および  $G$  は前述の通りであり； $D$  はアルコキシカルボニル基であり； $L$  はハロゲン原子、 $-OR^5$  基、 $-SR^5$  基またはジアルキルアミノ基である ( $R^5$  は前述の通りである)] で表される化合物と、式 (VIII)：



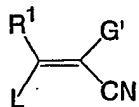
[式中、 $R^8$  および  $R^{10}$  は前述の通りである] で表される化合物とを反応させることにより、製造できる。なお、製法 [A] は、製法 1 に準じたものであり、製法 1 の反応諸条件が適用できる。

#### [B]

前記式 (I') の化合物またはその塩のうち、式 (I' - 2)：



[式中、 $R^1$ 、 $R^8$  および  $R^{10}$  は前記式 (I') 中で定義された通りであり； $G'$  は、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $SO_2NR^aR^b$  ( $R^a$  および  $R^b$  は前述の通りである) または、 $CONR^aR^b$  ( $R^a$  および  $R^b$  は前述の通りである) である] で表される化合物またはその塩は、式 (VII')：



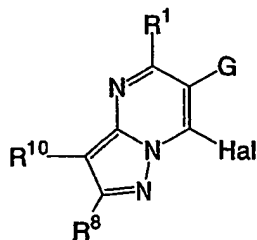
[式中、 $R^1$  および  $G'$  は前述の通りであり； $L$  はハロゲン原子、 $-OR^5$  基、 $-SR^5$  基またはジアルキルアミノ基である ( $R^5$  は前述の通りである)] で表される化合物と、式 (VIII)：



[式中、 $R^8$ および $R^{10}$ は前述の通りである]で表される化合物とを反応させることにより、製造できる。なお、製法〔B〕は、製法1に準じたものであり、製法1の反応諸条件が適用できる。

### 〔C〕

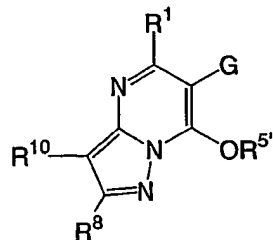
前記式（I'）の化合物またはその塩のうち、式（I' - 3）：



[式中、 $R^1$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ およびGは前記式（I'）中で定義された通りである]で表される化合物またはその塩は、製法〔A〕記載の方法により製造される式（I' - 1）の化合物と、ハロゲン化剤とを反応させることにより、製造できる。なお、製法〔C〕は、製法3に準じたものであり、製法3の反応諸条件が適用できる。

### 〔D〕

前記式（I'）の化合物またはその塩のうち、式（I' - 4）：

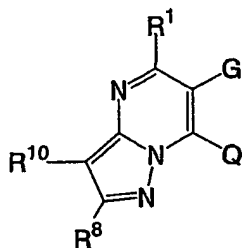


[式中、 $R^1$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$ およびGは前記式（I'）中で定義された通りであり； $R^{5'}$ は、置換されてもよいアルキル基、置換されてもよいアルケニル基、置換されてもよいアルキニル基、置換されてもよいシクロアルキル基、置換されてもよいシクロアルケニル基、置換されてもよいアリール基または置換されてもよい複素環基である]で表される化合物またはその塩は、製法〔A〕記載の方法により製

造される式 (I' - 1) の化合物と、式 (IX) :  $R^{5'}-L'$  [式中、 $R^{5'}$  は前述の通りであり； $L'$  は、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基またはパラトルエンスルホニルオキシ基である] で表される化合物とを反応させることにより、製造できる。なお、製法 [D] は、製法 2 に準じたものであり、製法 2 の反応諸条件が適用できる。

#### [E]

前記式 (I' ) の化合物またはその塩のうち、式 (I' - 5) :



[式中、 $R^1$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$  および  $G$  は前記式 (I' ) 中で定義された通りであり； $Q$  は置換されたアミノ基である] で表される化合物またはその塩は、製法 [C] 記載の方法により製造される式 (I' - 3) の化合物と、式 (IV-1) :  $H-Q$  [式中、 $Q$  は置換されたアミノ基である] で表される化合物とを反応させることによって、製造できる。なお、製法 [E] は、製法 4 に準じたものであり、製法 4 の反応諸条件が適用できる。

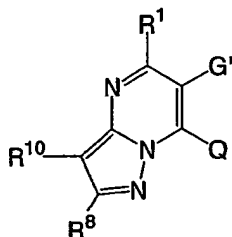
#### [F]

また、前記式 (I' - 5) の化合物またはその塩は、製法 [D] 記載の方法により製造される式 (I' - 4) の化合物と、式 (IV-1) の化合物とを反応させることによって、製造できる。なお、製法 [F] は、製法 4 に準じたものであり、製法 4 の反応諸条件が適用できる。

#### [G]

さらに、前記式 (I' - 5) の化合物またはその塩のうち、式 (I' - 5' )

:



〔式中、 $R^1$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$  および  $Q$  は前記式 (I' - 5) 中で定義された通りであり； $G'$  は前記式 (I' - 2) で定義された通りである〕で表される化合物またはその塩は、製法〔B〕記載の方法により製造される式 (I' - 2) の化合物と、式 (IV - 2) :  $L' - J$  〔式中、 $J$  は  $Q$  で表される置換されたアミノ基の置換であり； $L'$  はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基またはパラトルエンスルホニルオキシ基である〕で表される化合物とを反応させることにより、製造できる。なお、製法〔G〕は、製法 2 に準じたものであり、製法 2 の反応諸条件が適用できる。

#### 「実施例」

次に本発明に係わる実施例（合成例および試験例）を記載するが、本発明はこれらに限定されるわけではない。

#### 合成例 1

##### 7-ベンジルアミノ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル（化合物No. 2）の合成

(1) ビスメチルチオメチレンプロパンジニトリル 10.3g、3-アミノピラゾール 5.0g およびエタノール 250ml を加熱還流下に約 6 時間攪拌した後室温まで冷却し、析出した結晶をろ取した。ろ取した結晶はエタノールで洗浄した後乾燥して、融点 240℃ 以上の 7-アミノ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル（化合物No. 1）10.9g を得た。

(2) 7-アミノ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル 500mg、8ml の DMF 中に水素化ナトリウム（60%）100mg を加え、室温下で約 10 分攪拌した後、臭化ベンジル 420mg を加え、約 50℃ で約 2 時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、約 50ml の水を加え、析出した結晶をろ取、水洗、乾燥して粗結晶を得た。粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、融点 165℃ の 7-ベ



ンジルアミノ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物No. 2) 570mgを得た。

#### 合成例 2

7-ベンジルオキシ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物No. 5 1) の合成

(1) 2-シアノ-3, 3-ビスメチルチオ-2-プロペン酸メチルエステル3. 0g、3-アミノピラゾール1. 3gおよびエタノール20mlを加熱還流下に約2. 5時間攪拌した後室温まで冷却し、析出した結晶をろ取した。ろ取した結晶はエタノールで洗浄した後乾燥して、融点250℃以上の7-ヒドロキシ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物No. 4 9) 1. 69g を得た。

(2) 7-ヒドロキシ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル400mg、6mLのDMF中に水素化ナトリウム (60%) 80mgを加え、室温下で約10分攪拌した後、臭化ベンジル350mgを加え、約50℃で一夜攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、約50mLの水を加え、析出した結晶をろ取、水洗、乾燥して粗結晶を得た。粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、融点194℃の7-ベンジルオキシ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物No. 5 1) 490mgを得た。

#### 合成例 3

7-(4-ピリジルメチル) アミノ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物No. 3) の合成

(1) 7-ヒドロキシ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物No. 4 9) 2. 15g、N, N-ジメチルアニリン1. 3g、オキシ塩化リン5mLの混合物を加熱還流下に約3時間攪拌した。反応終了後、室温まで冷却し、氷水中に注入して攪拌した。析出した結晶をろ取、水洗、乾燥して粗結晶を得た。粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、融点201~202℃の7-クロロ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物No. 6 2) 2. 17gを得た。

(2) 7-クロロ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル950mg

、20mLのアセトニトリル中に氷冷下、4-ピコリルアミン460mg、トリエチルアミン430mg、アセトニトリル1mLの混合物を滴下し、約1時間攪拌した。反応終了後、約80mLの水を加え、析出した結晶をろ取、水洗、乾燥して粗結晶を得た。粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、融点153～154℃の7-(4-ピリジルメチル)アミノ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物No. 3) 970mgを得た。


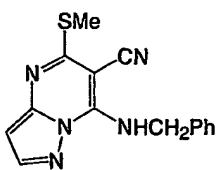
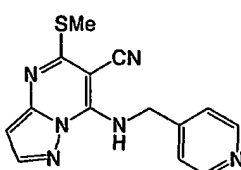
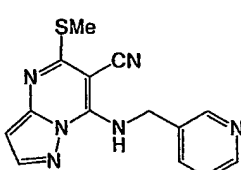
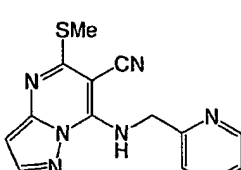
#### 合成例 4

#### 7-フルフリルアミノ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物No. 7 8) の合成

7-クロロ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物No. 6 2) 200mg、フルフリルアミン100mgを110mgのトリエチルアミン存在下5mLのTHF中で約30分反応させた後、約30mLの水を加え、析出した結晶をろ取、水洗、乾燥して粗結晶を得た。粗結晶をエーテル洗浄して、融点110℃の7-フルフリルアミノ-5-メチルチオピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルボニトリル (化合物No. 7 8) 180mgを得た。

合成例 1～4 および前記製法 1～5 に準じた方法で製造した前記式 (I) の化合物を以下の表 1～2 6 に示す。

表 1

化合物No.	構造式	物性
1		融点 >240℃
2		融点165℃
3		融点153~154℃
4		融点192℃
5		融点190℃

33/1

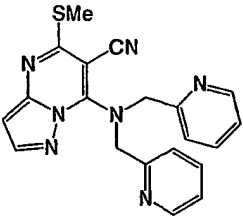
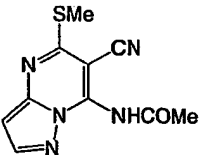
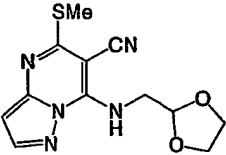
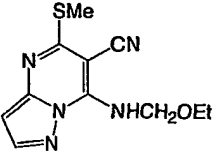
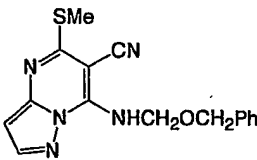
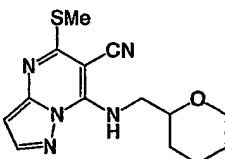

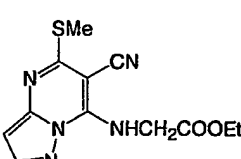

6		融点139℃
7		融点 >280℃
8		融点157～158℃
9		融点132～133℃

表 2

化合物No.	構造式	物性
1 0		融点63~64℃
1 1		融点121~122℃
1 2		融点107℃
1 3		融点184~185℃
1 4		融点216℃

34/1

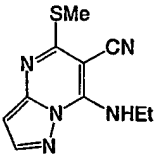
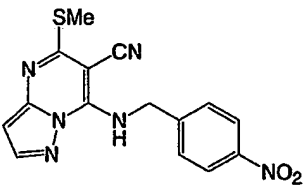
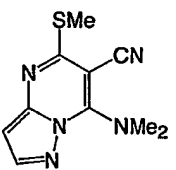
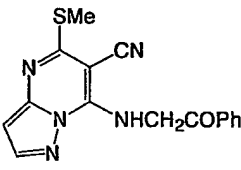
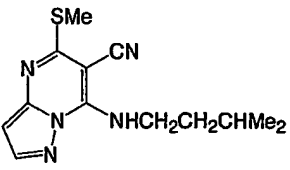
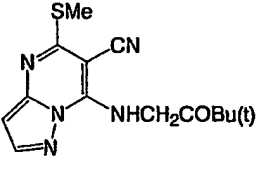
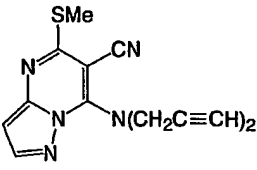
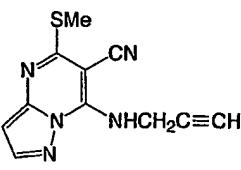
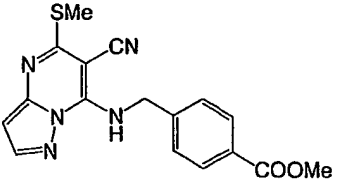
15		融点133℃
16		融点215℃
17		融点144℃
18		融点212~213℃

表 3

化合物No.	構造式	物性
19		融点87~88℃
20		融点164~165℃
21		融点141℃
22		融点169℃
23		融点171℃

35/1

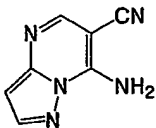

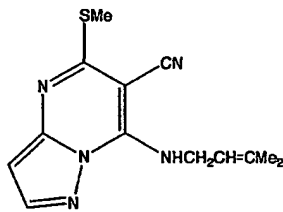
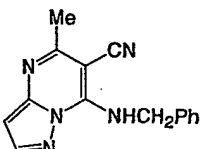
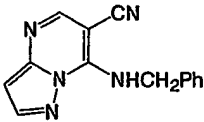
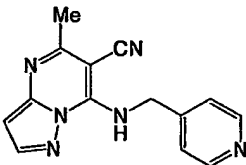
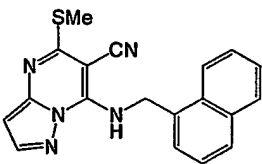
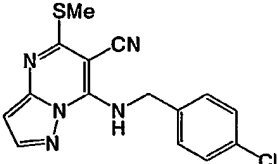
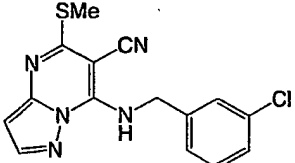
2 4	 <chem>Nc1nc2c(ncn2)c(C#N)c1</chem>	融点 >250℃
2 5	 <chem>Cc1nc2c(ncn2)c(C#N)c(N)c1</chem>	融点 >250℃
2 6	 <chem>CSC1=NC2=C(C#N)C(NC)C=C2N1CNC</chem>	融点135℃
2 7	 <chem>Cc1nc2c(ncn2)c(C#N)c(NC)cc1</chem>	融点143℃



表 4

化合物No.	構造式	物性
28		融点125℃
29		融点165℃
30		融点195℃
31		融点167℃
32		融点155℃

36/1

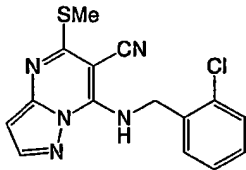
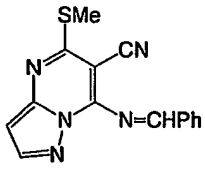

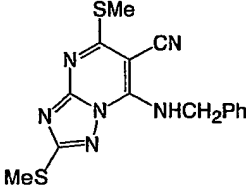

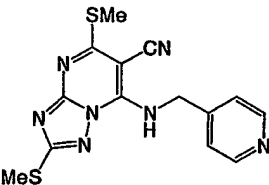
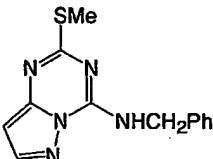
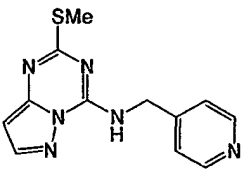

3 3		融点160℃
3 4		融点188℃
3 5		融点 >250℃
3 6		融点154℃

表 5

化合物No.	構造式	物性
3 7		融点211℃
3 8		融点230～233℃
3 9		融点133℃
4 0		融点136℃
4 1		融点 >250℃

37/1


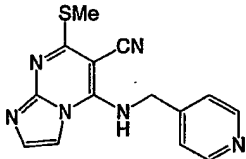
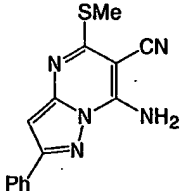
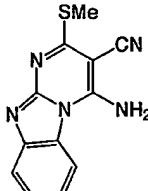
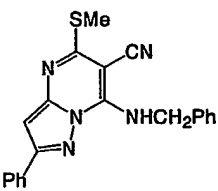
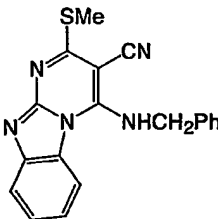
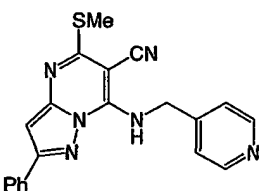
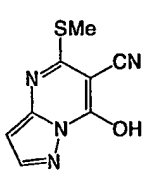
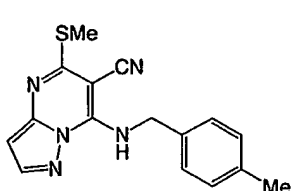
4 2		融点179℃
4 3		融点204℃
4 4		融点233℃
4 5		融点 >250℃

表 6

化合物No.	構造式	物性
4 6		融点172℃
4 7		融点233℃
4 8		融点232℃
4 9		融点 >250℃
5 0		融点159℃

38/1

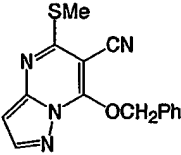

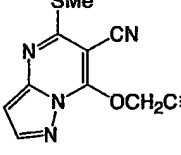
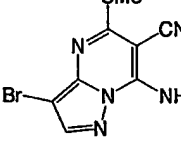
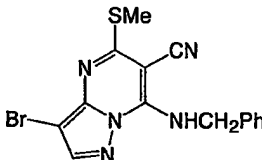
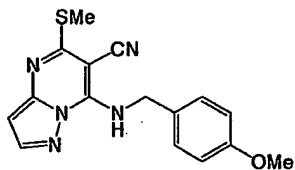
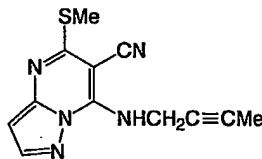
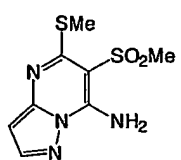
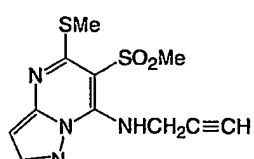
5 1	 <chem>CSC1=NC2=CC=NC2=N(C1)C#NCOc3ccccc3</chem>	融点194℃
5 2	 <chem>CSC1=NC2=CC=NC2=N(C1)C(=N)NS(=O)(=O)c3ccccc3</chem>	固形物
5 3	 <chem>CSC1=NC2=CC=NC2=N(C1)C#NCOCC#C</chem>	融点183℃
5 4	 <chem>CSC1=NC2=CC=NC2=N(C1)C#Nc3cc(Br)nn3</chem>	融点 >250℃

表 7

化合物No.	構造式	物性
5 5		融点184℃
5 6		融点137℃
5 7		融点155～157℃
5 8		融点230～233℃
5 9		融点175℃

39/1

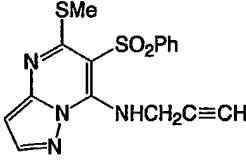
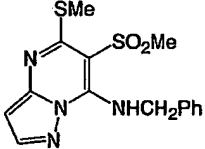

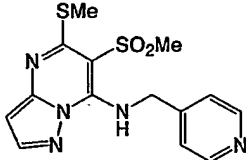
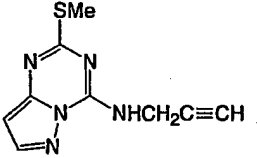
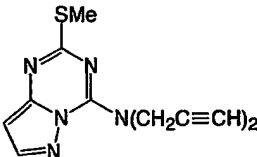
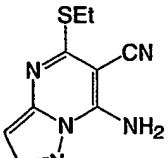
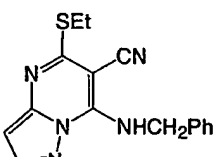
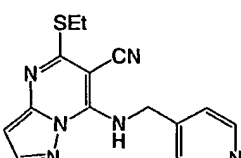
6 0		融点162～163℃
6 1		融点163～164℃
6 2		融点201～202℃
6 3		融点195～196℃



表 8

化合物No.	構造式	物性
6 4		融点175℃
6 5		融点113℃
6 6		融点 >240℃
6 7		融点112~113.4℃
6 8		融点196~196.4℃

40/1

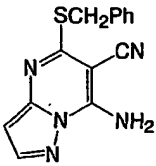
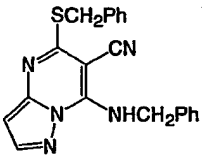
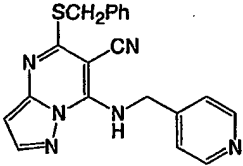
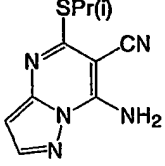
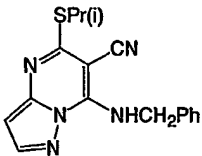
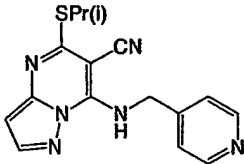
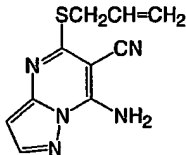
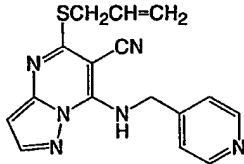

69		融点245.6~245.9℃
70		融点121~122.2℃
71		融点187.8~189.2℃ (分解)
72		融点 >240℃

表 9

化合物No.	構造式	物性
7 3		融点114. 7～115. 2℃
7 4		融点134. 5～135℃
7 5		融点258. 5～259℃
7 6		融点178. 8～179. 8℃
7 7		融点90～91. 5℃

41/1

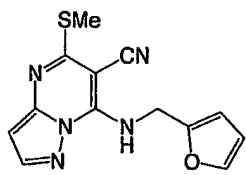
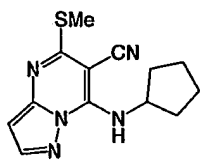
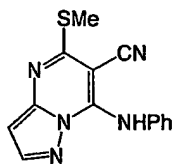
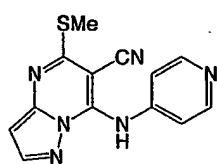
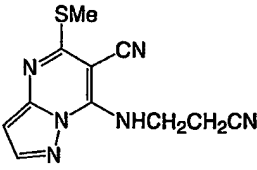
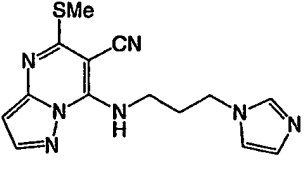
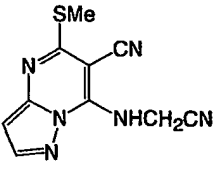
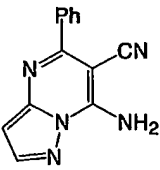
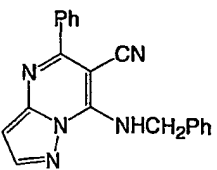
78		融点110℃
79		融点118℃
80		融点195~196℃
81		融点260~263℃

表 10

化合物No.	構造式	物性
8 2		融点188℃
8 3		融点144~146℃
8 4		融点207℃
8 5		融点>250℃
8 6		融点120~122℃

42/1



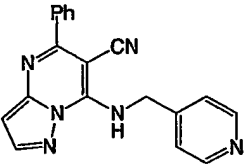
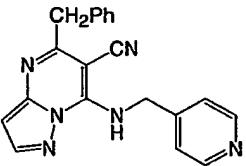
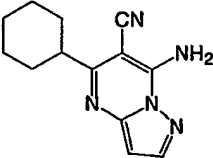
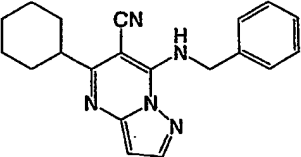
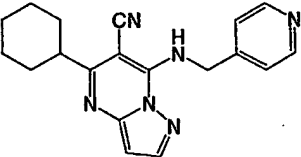
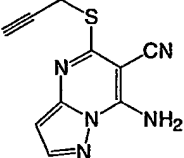
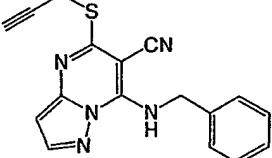
87		融点242℃
88		融点163℃
89		融点199~201℃
90		融点195~198℃

表 1 1

化合物No.	構造式	物性
9 1		融点 >250℃
9 2		
9 3		
9 4		融点206℃ (分解)
9 5		融点142. 2~144. 2℃

43/1

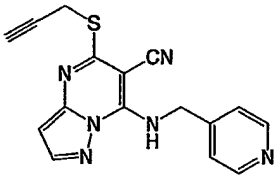
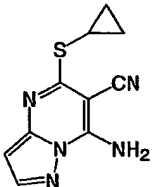
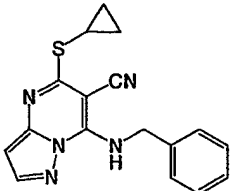
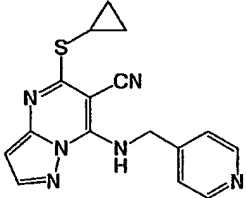
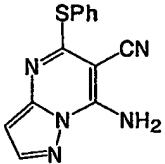
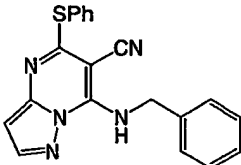
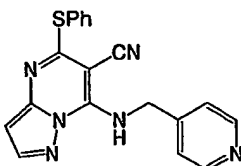
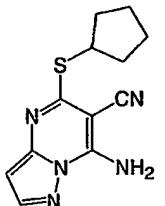
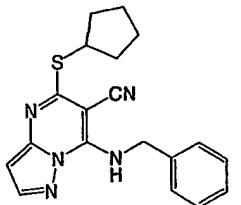
9 6		融点208. 5~208. 7℃
9 7		
9 8		
9 9		



表 1 2

化合物No.	構造式	物性
1 0 0		
1 0 1		
1 0 2		
1 0 3		融点270. 5～271. 3℃
1 0 4		融点115. 8～116. 6℃

44/1

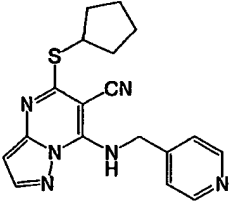

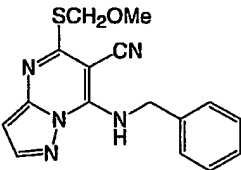
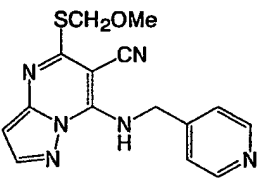
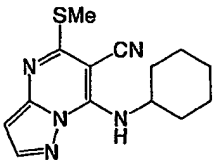

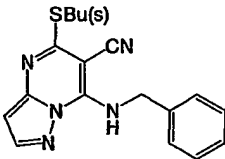
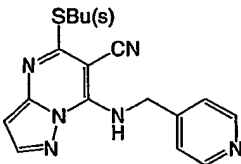
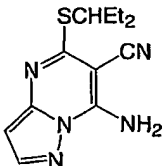
105		融点153.4~155.4℃
106		融点214~216℃ (分解)
107		融点137.4~141.4℃
108		融点164~165.5℃ (分解)

表 1 3

化合物No.	構造式	物性
1 0 9		融点117~118℃
1 1 0		融点241. 7~242. 1℃
1 1 1		融点94~96℃
1 1 2		融点113. 5~118℃
1 1 3		融点242. 0~243. 8℃

45/1

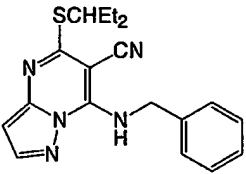
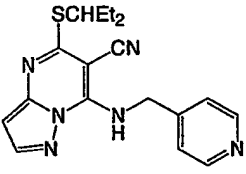
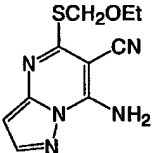
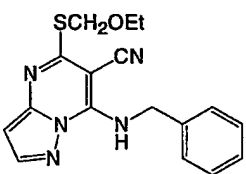
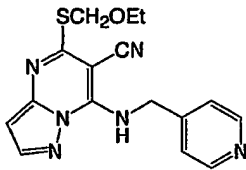
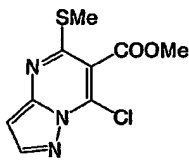
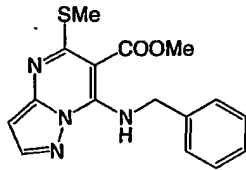
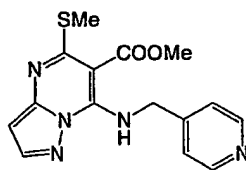
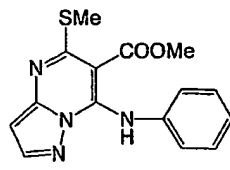
114		融点107.0~108.3℃
115		融点129.0~133.4℃
116		融点 >300℃
117		融点130.5~133.5℃

表 1 4

化合物No.	構造式	物性
1 1 8		融点160. 0～161. 6℃
1 1 9		融点105～113℃
1 2 0		融点124. 5～126. 5℃
1 2 1		融点158. 5～160. 5℃
1 2 2		油状物

46/1

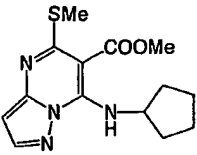

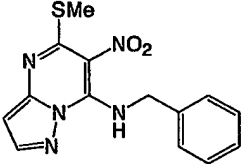
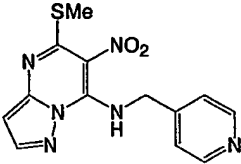
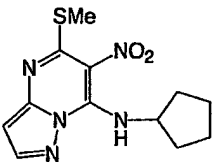
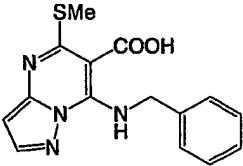
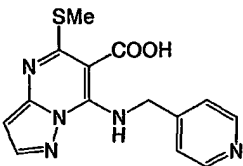
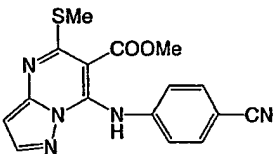
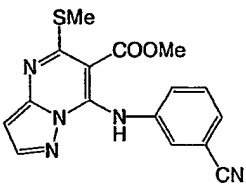
1 2 3		融点84.5～85.5℃
1 2 4		固形物
1 2 5		融点136.5～138.5℃
1 2 6		融点154～155℃

表 1 5

化合物No.	構造式	物性
1 2 7		融点132~134℃
1 2 8		融点162. 7~164℃
1 2 9		融点155~157℃
1 3 0		融点180. 5~181. 3℃
1 3 1		融点175. 7~176. 4℃

47/1

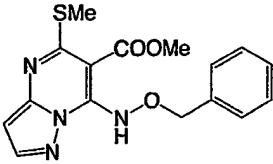
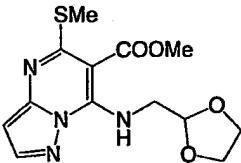
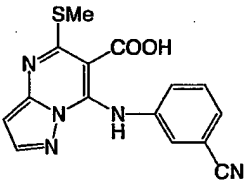
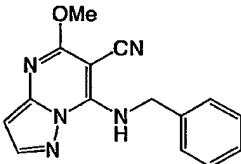
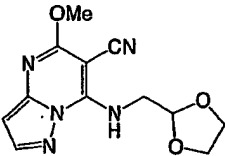
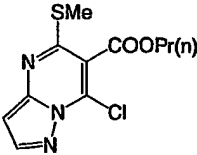
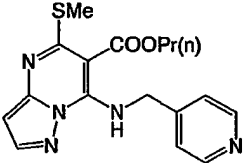
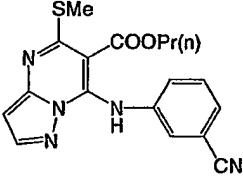
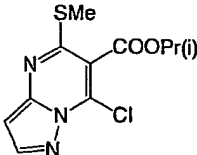
132		油状物
133		融点126.5～127.5℃
134		融点162.5～164.5℃
135		融点148.8～149.6℃



表 1 6

化合物No.	構造式	物性
1 3 6		融点148.3～149.7℃
1 3 7		融点55～56℃
1 3 8		融点100.5～101℃
1 3 9		融点107～108.5℃
1 4 0		融点56～58℃

48/1

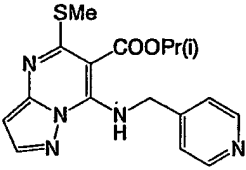
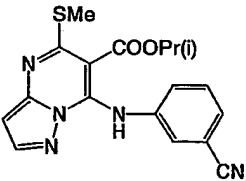
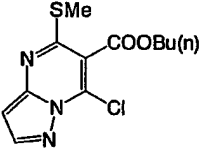
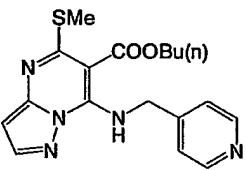
1 4 1		融点111~112℃
1 4 2		融点120~122℃
1 4 3		融点55~57℃
1 4 4		融点98~99℃

表 17

化合物No.	構造式	物性
145		融点102~103℃
146		融点52~54℃
147		融点122~123℃
148		融点141~142℃
149		融点285~288℃ (分解)

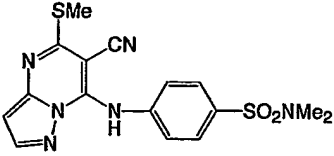
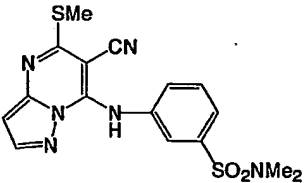
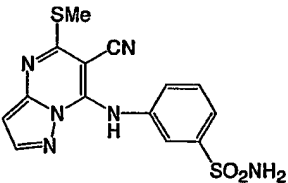
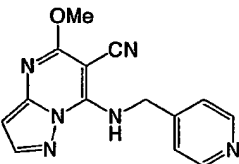

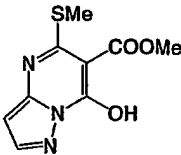
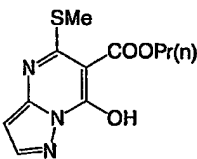
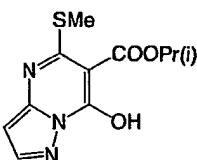
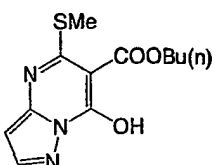
150		融点303~306℃ (分解)
151		融点205~208℃
152		融点 >280℃
153		融点193~195℃

表 18

化合物No.	構造式	物性
154		固形物
155		融点192～194℃
156		融点139～142℃
157		融点123～125℃
158		融点128～130℃

50/1

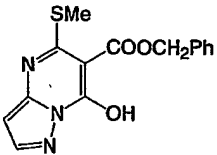
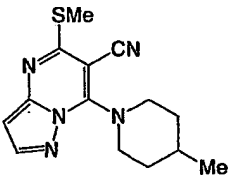
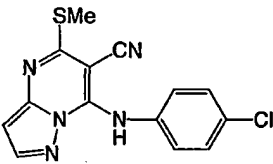
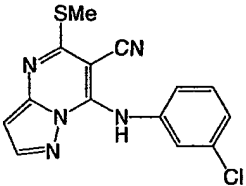
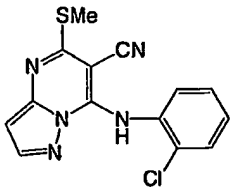
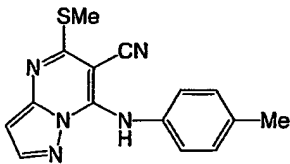
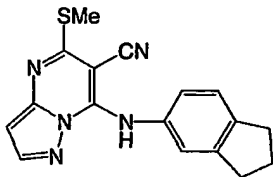
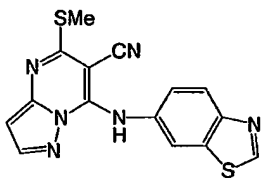
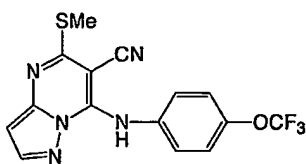
159		油状物
160		融点118~120℃
161		融点275~276℃
162		融点161~162℃

表 19

化合物No.	構造式	物性
163		融点201~202℃
164		融点201~202℃
165		融点146~148℃
166		融点140~141℃
167		融点243~244℃

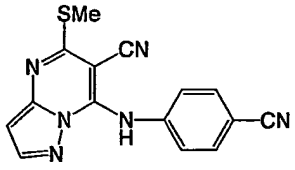
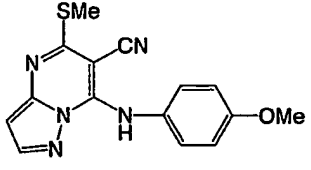
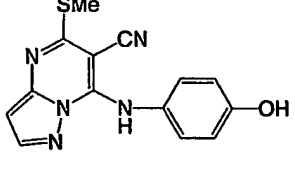
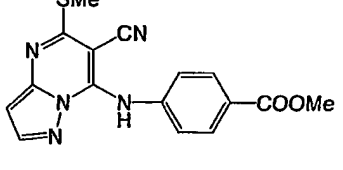
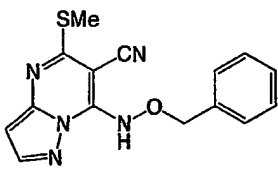
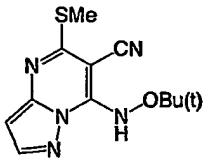
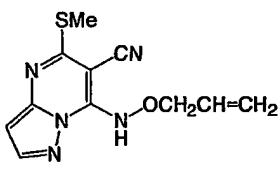
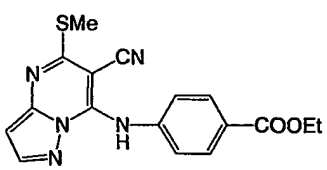
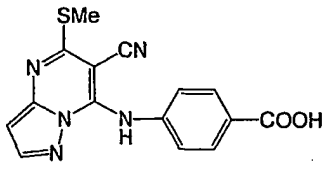
168		融点280~281℃
169		融点214~215℃
170		融点250~256℃
171		融点205~206℃



表 2 0

化合物No.	構造式	物性
1 7 2		融点177~178℃
1 7 3		融点167~169℃
1 7 4		融点129~130℃
1 7 5		融点191~192℃
1 7 6		融点 >250℃

52/1

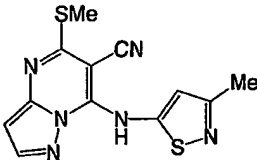

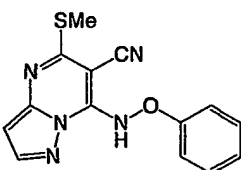
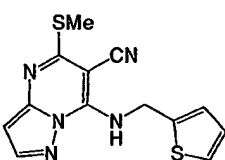
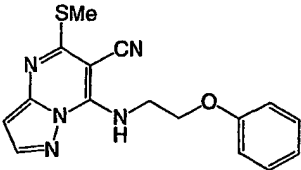
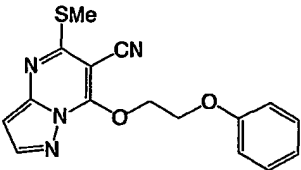
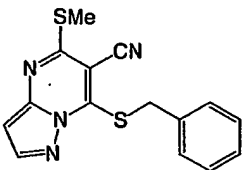

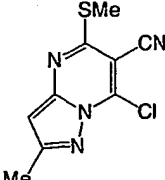
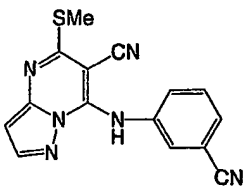
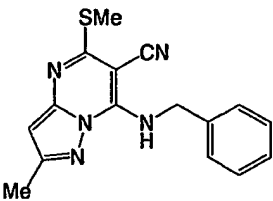
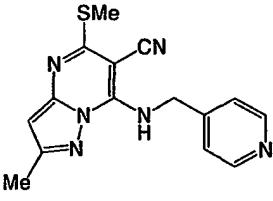
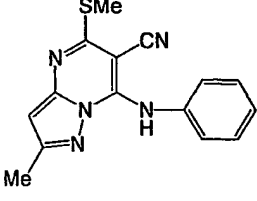
177		融点175~176℃
178		融点214~215℃
179		融点 >250℃
180		融点142℃

表 2 1

化合物No.	構造式	物性
1 8 1		融点122℃
1 8 2		融点125℃
1 8 3		融点138℃
1 8 4		融点 >250℃
1 8 5		融点182~187℃

186		融点235~238℃
187		融点204~205℃
188		融点190~191℃
189		融点185~187℃